

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-158244

(43)Date of publication of application : 16.06.1998

(51)Int.Cl.

C07D213/65

A61K 31/44

C07D401/06

(21)Application number : 08-355539

(71)Applicant : KISSEI PHARMACEUT CO LTD

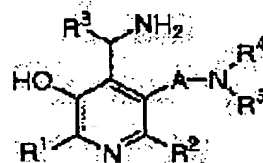
(22)Date of filing : 02.12.1996

(72)Inventor : IYOBE AKIRA
HIRATA KAZUMITSU
YAZAKI TOSHIKAZU
FUJIKURA HIDENORI
KASAI KIYOSHI
SATO FUMIYASU

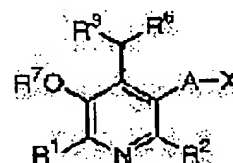
(54) 5-AMINOALKYL-4-AMINOMETHYL-3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVE AND MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having a Maillard reactioninhibiting activity and useful as a medicine for treating diseases related to Maillard reaction, etc., and as an additive for foods, etc.

SOLUTION: A compound of formula I (A is a lower alkylene; R¹, R², R³ are each H, a lower alkyl; R⁴ is an aryl, a hydroxyaryl, etc.; R⁵ is H, a lower alkyl), e.g. N-phthaloylpyridoxamine. The compound of formula I is produced by reacting a halide of formula II (R⁶ is an amino having a protecting group; R⁷ is an OH-protecting group) with an amine compound of formula III and subsequently removing the protecting group from the reaction product.

I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

: [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

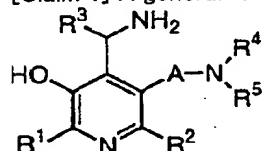
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

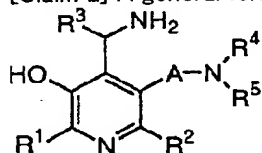
[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]



A in a formula is a low-grade alkylene group, and even if R1, R2, and R3 are the same, they may differ. They are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively. R4 An aryl group, As a hydroxy aryl group, a low-grade alkoxy aryl group, and a substituent, a carboxyl group, They are one thru/or the low-grade alkyl group which you may have two about the radical chosen from an aryl group, a hydroxy aryl group, and a low-grade alkoxy aryl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R4 and R5 become together. The nitrogen atom and the oxygen atom may be included in endocyclic [other than the nitrogen atom of a binding site], and the aliphatic series or aromatic series annular amino group of 5 which may have the low-grade alkyl group, the aryl group, or the aralkyl radical as a substituent - 6 member rings may be formed. However, when A is a methylene group or a trimethylene radical and R2 and R3 are hydrogen atoms at coincidence, R1, R4, and R5 are not methyl groups at coincidence. 5 expressed - Amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives and those salts permitted in pharmacology.

[Claim 2] A general formula [Formula 2]



A in a formula is a low-grade alkylene group, and even if R1, R2, and R3 are the same, they may differ. They are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively. R4 An aryl group, As a hydroxy aryl group, a low-grade alkoxy aryl group, and a substituent, a carboxyl group, They are one thru/or the low-grade alkyl group which you may have two about the radical chosen from an aryl group, a hydroxy aryl group, and a low-grade alkoxy aryl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R4 and R5 become together. The nitrogen atom and the oxygen atom may be included in endocyclic [other than the nitrogen atom of a binding site]. As a substituent, a low-grade alkyl group, Even if it has the aryl group or the aralkyl radical the aliphatic series or aromatic series annular amino group of good 5 - 6 member ring -- forming -- **** -- the Maillard reaction inhibitor which contains the 5-amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives expressed or those salts that are permitted in pharmacology as an active principle.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

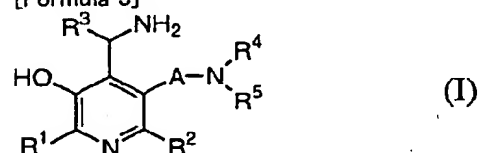
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention is 5 [useful as drugs]. - It is related with amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives and those salts permitted in pharmacology.

[0002] It is a general formula useful as prevention and the therapy agent of the disease relevant to [if it states in more detail, this invention has Maillard reaction inhibition activity, and] a Maillard reaction, and an additive of cosmetics and food. [0003]

[Formula 3]



[0004] A in a formula is a low-grade alkylene group, and even if R1, R2, and R3 are the same, they may differ. They are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively. R4 An aryl group, As a hydroxy aryl group, a low-grade alkoxy aryl group, and a substituent, a carboxyl group, They are one thru/or the low-grade alkyl group which you may have two about the radical chosen from an aryl group, a hydroxy aryl group, and a low-grade alkoxy aryl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R4 and R5 become together. The nitrogen atom and the oxygen atom may be included in endocyclic [other than the nitrogen atom of a binding site]. As a substituent, a low-grade alkyl group, the aliphatic series or aromatic series annular amino group of 5 which may have the aryl group or the aralkyl radical - 6 member rings - forming - **** - the 5-amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives expressed and those salts permitted in pharmacology - And it is related with the Maillard reaction inhibitor which contains them as an active principle. It is.

[0005]

[Description of the Prior Art] In the field of food chemistry, reducing sugars, such as a glucose, react with an amine compound in food, and it is observed that lipofuscin generates. On the other hand, it is checked that the same reaction has occurred also in in the living body in recent years, it is thought that it is involving strongly as one of the onset factors of diseases, such as diabetic complication and arteriosclerosis, and the spotlight is captured.

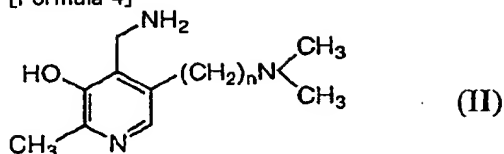
[0006] It is called the Maillard reaction and the above-mentioned reaction is a Maillard reaction in the living body, Carbonyl compounds, such as reducing sugars, such as a glucose, a fructose, and a pentose, those phosphoric ester, or an ascorbic acid, react nonenzymatic with the isolation amino group of protein in the living body, and a Schiff base is formed. By reactions, such as said phase where this is changed into an AMADORI transition product by chemistry transition, and continuing oxidation, dehydration, a polymerization, cleavage Protein denaturalizes between molecules and with intramolecular arch forming, brown is presented and decomposition by the protease advances by poor solubility by a series of reactions which consist of a later stage which results in a difficult anaphase resultant (AGE:Advanced Glycation End Products).

[0007] The amount of generation of AGE generated in process of the Maillard reaction concerned and its precursive product increases to the concentration and reaction time of sugar and protein correlatively. Therefore, it is known for blood with which the protein in the living body which has the half-life of aging with the long period exposed to continuation of a hyperglycemia condition like diabetes mellitus and sugar or protein in a long organization, and path clearance fall, such as a patient of a kidney disease, or the protein under organization that it will be easy to receive a Maillard reaction.

[0008] As the protein in the living body which receives a Maillard reaction from these things, For example, there is much protein, such as glomerular basement membrane of the collagen and elastin of connective tissues, such as eyeball lens crystallin ** serum albumin, the skin, and a blood vessel wall, nerve myelin protein, hemoglobin, and the kidney, and the Maillard reaction is considered to be one of the causes of the onset of the disease resulting from diabetic complication caused by denaturation, abnormalities, or depression of these proteins, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardio-vascular system failure, neuropathy, and a cataract, arteriosclerosis, or aging. Therefore, development research is tried in order to find out the new compound which checks a Maillard reaction towards prevention and the therapy of these diseases.

[0009] Moreover, 5 expressed with said general formula (I) of this invention - General formula among amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives [0010]

[Formula 4]



[0011] Although the compound expressed with (n in a formula is 1 or 3) is known, it is not indicated at all that these compounds check a Maillard reaction (J. Am.Chem.Soc., 107 volumes, 4093-4094 pages (1985), J.Org.Chem., 57 volumes, 6324-6327 pages (1992)).

[0012]

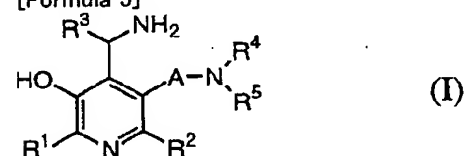
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is offering a different compound in [the compound which has the conventional Maillard reaction inhibitory action] chemical structure.

[0013]

[Embodiment of the Invention] this invention persons are 5 of this invention, as a result of inquiring wholeheartedly in order to find out the compound which has Maillard reaction inhibitory action. - The knowledge of having the Maillard reaction inhibition activity excellent in the amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivative is acquired, and it came to accomplish this invention.

[0014] This invention is a general formula. [0015]

[Formula 5]



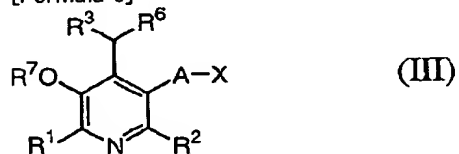
[0016] A in a formula is a low-grade alkylene group, and even if R1, R2, and R3 are the same, they may differ. They are a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, respectively. R4 An aryl group, As a hydroxy aryl group, a low-grade alkoxy aryl group, and a substituent, a carboxyl group, They are one thru/or the low-grade alkyl group which you may have two about the radical chosen from an aryl group, a hydroxy aryl group, and a low-grade alkoxy aryl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R4 and R5 become together. The nitrogen atom and the oxygen atom may be included in endocyclic [other than the nitrogen atom of a binding site]. As a substituent, a low-grade alkyl group, the aliphatic series or aromatic series annular amino group of 5 which may have the aryl group or the aralkyl radical - 6 member rings - forming - **** - the 5-amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivatives expressed and those salts permitted in pharmacology - And it is related with the Maillard reaction inhibitor which contains them as an active principle.

[0017] Here, in this invention, a low-grade alkyl group means the alkyl group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, a pentyl radical, and a hexyl group, and the letter of branching, and a low-grade alkylene group means the alkylene group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methylene group, ethylene, a trimethylene radical, a propylene radical, a tetramethylene radical, a pentamethylene radical, and a hexamethylene radical, A lower alkoxy group means the alkoxy group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy radical, a pentyloxy radical, and a hexyloxy radical, and the letter of branching, an aryl group means aromatic hydrocarbon radicals, such as a phenyl group and a naphthyl group, and an aralkyl radical means said low-grade alkyl group which has said aryl group. The aliphatic series of 5 - 6 member ring or the aromatic series annular amino group which may contain the nitrogen atom and the oxygen atom in endocyclic [other than the nitrogen atom of a binding site] means annular amino groups, such as 1-pyrrolidinyl radical, a piperidino radical, a piperazino radical, a morpholino radical, and 1-imidazolyl radical.

[0018] The compound expressed with said general formula (I) of this invention is the following, and can be made and manufactured.

[0019] For example, a general formula [0020]

[Formula 6]



[0021] It is [the halogenide expressed (with / R6 in a formula is an amino group which has a protective group, R7 is the protective group of a hydroxyl group, and X is a halogen atom and / the semantics as the above with A, R1, R2, and R3), and] a general formula. [same] [0022]

[Formula 7]

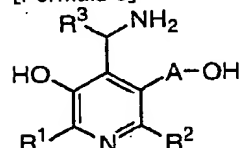


(IV)

[0023] After making the amine compound expressed (with the semantics as the above with R4 and R5 in a formula) react, it can manufacture by removing a protective group. [same]

[0024] The compound expressed with said general formula (III) used as a start raw material in said manufacture method is a general formula. [0025]

[Formula 8]



(V)

[0026] After protecting the amino group and phenolic hydroxyl group of a pyridoxamine derivative which are expressed (with the semantics as the above with A, R1, R2, and R3 in a formula), it can manufacture by halogenating an alcoholic hydroxyl group with a conventional method. [same]

[0027] [whether the compound expressed with said general formula (V) used as a start raw material in said manufacture method of this invention purchases a commercial reagent, and] it can manufacture by using a method given in reference, methods similar to them, those combination, and the synthetic means of common use (J. — Am.Chem.Soc. — 1245-1247 pages (1939) 61 volumes) J. Am.Chem.Soc., 66 volumes, 2088-2092 pages (1944), J.Org.Chem., 27 volumes, 2705-2706 pages (1962).

[0028] 5 expressed with said general formula (I) of this invention — An amino alkyl-4-aminomethyl-3-hydroxy pyridine derivative can be made into the salt permitted in pharmacology with a conventional method. As such a salt, a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, An acid addition salt with inorganic acids, such as a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, P-toluenesulfonic acid, a propionic acid, a citric acid, a succinic acid, a tartaric acid, A fumaric acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, A salt with organic amines, such as a salt with alkali metal, such as an acid addition salt with organic acids, such as carbonic acid, an aspartic acid, and glutamic acid, sodium salt, and potassium salt, a piperidine, a morpholine, and a lysine, can be mentioned.

[0029] As a compound expressed with said general formula (I) of this invention, solvate with the solvent permitted as drugs, such as water and ethanol, is also contained.

[0030] Although it has one or more asymmetric carbon atoms depending on the class of substituent of a compound expressed with said general formula (I) of this invention and two optical isomerisms, R arrangement and S arrangement, exist in each asymmetrical carbon, it has set to this invention and the optical isomer of a gap may be used, and it does not matter even if it is the mixture of those optical isomers.

[0031] It sets to the compound expressed with said general formula (I) of this invention, and is R3. The compound which is a hydrogen atom is desirable.

[0032] The compound expressed with said general formula (I) of this invention is in which used the lysozyme and the fructose. In the Maillard reaction inhibition activity trial of vitro, the inhibition activity beyond it which was very excellent was shown in dimerization of a lysozyme as compared with the activity of aminoguanidine known as material which has Maillard reaction inhibition activity.

[0033] Thus, the compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology are compounds useful as prevention of the disease in which it has the outstanding Maillard reaction inhibition activity, and a Maillard reaction participates, drugs of a therapy agent, etc.

[0034] The compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology have the outstanding Maillard reaction inhibition activity, and is effective to the disease in which the Maillard reaction is participating. The disease considered to be caused by aging of diabetic complication, such as a coronary artery nature disease, peripheral circulatory disturbance, the cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual neurosis, a nephropathy, arteriosclerosis, arthrosclerosis, a cataract, a retinopathy, *****, and diabetic *****, atherosclerosis, glomerulonephritis, senile cataract, an osteoarthritis, perimeter [joint] *****, the arthrosclerosis, senile osteoporosis, etc. as such a disease can be mentioned, and it is very useful as prevention and the therapy agent of the disease concerned. Moreover, since a Maillard reaction advances also in the cosmetics and food containing protein or amino acid as everyone knows and deterioration of protein and amino acid takes place, it is useful as a compound which checks the Maillard reaction concerned also in cosmetics or food.

[0035] When using for an actual therapy the compound expressed with said general formula (I) of this invention, and its salt permitted in pharmacology, a medicine is prescribed for the patient taking-orally-wise as pharmaceutical preparation, such as suitable drugs pharmaceutical preparation, for example, a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, liquids and solutions, injections, external preparations, and ophthalmic solutions, or parenterally. These drugs pharmaceutical preparation can be prepared by using the support and the excipient for pharmaceutical preparation which are usually used, and other additives by the galenical pharmacy-method performed in general dispensing.

[0036] Also in a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, etc., among the above-mentioned drugs pharmaceutical preparation An excipient, disintegrator, a binder, lubricant, etc. can use what is usually used. As an

excipient For example, the D-mannitol which is sugar or sugar-alcohol, a lactose, white soft sugar, The amyllum tritici which is starch or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, Potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, cyclodextrin, The crystalline cellulose which is celluloses, such as a pullulan and hydroxypropyl starch, or a cellulosic, Sodium alginate, such as crystalline cellulose carmellose sodium, methyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose, As gum arabic, agar, macro gall, aluminum stearate, aluminum monostearate, and an inorganic system excipient Calcium hydrogenphosphate, anhydrous dibasic calcium phosphate, magnesium aluminometasilicate, Although synthetic aluminum silicate, synthetic hydrotalcite, an aluminum hydroxide, a magnesium hydroxide, calcium phosphate, dried aluminium hydroxide gel, a precipitated calcium carbonate, light anhydrous silicic acid, etc. can be used These are not limited as an excipient and can also be used as disintegrator or a binder.

[0037] Although the amyllum tritici which is carmellose calcium, carmellose, hydroxypropylcellulose, carboxy-methyl-starch sodium, crossing carmellose sodium, tragacanth, starch, or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, a pullulan, hydroxypropyl starch, etc. can be used as disintegrator, these are not limited as disintegrator and can also be used as an excipient.

[0038] As a binder, the amyllum tritici which is hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, povidone, starch, or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, a pullulan, hydroxypropyl starch, etc. can be used.

[0039] As lubricant, although calcium stearate, magnesium stearate, stearin acid, talc, cetanol, polyoxyl 40 stearate, a leucine, a RABURI wax, sodium lauryl sulfate, paraffin, polyoxy-ethylene-glycol fatty acid ester, fatty acid ester, etc. can be used, these are not limited as lubricant and can also be used as an excipient.

[0040] About a tablet, a coat may be carried out with films, such as a lactose, cane sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl-acetal diethylamino acetate, a methacrylic acid copolymer, or hydroxypropylmethylcellulose phthalate.

[0041] About liquids and solutions, purified water, polyol, cane sugar, invert sugar, grape sugar, etc. can be used as a diluent, for example. Moreover, according to a request, a solubilizing agent, a wetting agent, suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, antiseptics, etc. may be added other than a diluent.

[0042] About injections, distilled water, a physiological saline, alcohol, glycerol, polyol, vegetable oil, etc. can be used as a diluent, for example. Moreover, according to a request, a buffer, an isotonicizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent, a solubilizing agent, etc. may be added other than a diluent.

[0043] As ophthalmic solutions, a buffer, an isotonicizing agent, a stabilizing agent, a preservative, an antioxidant, a viscous agent, antiseptics, a solubilizing agent, etc. may be added according to a request.

[0044] As support of suppositories, a lipid, a low, half-solid or liquefied polyol, natural oil, or hardened oil can be used. Moreover, otherwise, a dispersant, a distributed adjuvant, absorption enhancers, etc. may be added.

[0045] Although the dose is suitably determined by the degree of the target patient's age, sex, weight, and a symptom, in internal use, in the case of 1-1000mg of adult 1 sunny, and parenteral administration, a medicine is prescribed in general for the patient in 1 time or several steps within the limits of 0.1-100mg per day by adult.

[0046] When using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as ophthalmic solutions, it can blend in 0.05 W/V% - 5 W/V% of range, and can prepare with a conventional method, and the count of administration is suitably determined by the degree of a patient's symptom etc.

[0047] Moreover, when using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as external preparations or cosmetics, it can blend so that the content of the compound of this invention may become a part for 0.05 - 10 weight to the whole pharmaceutical preparation, and can manufacture by preparing with a conventional method using the external use basis or cosmetics basis usually used. Furthermore, the compound of this invention can also be used as a food additive by the usual method.

[0048]

[Example] Although the following examples of reference and examples explain the contents of this invention to details further, this invention is not limited to the contents.

[0049] 3.5g [of KARUBO ethoxy phthalic imides] and triethylamine 6.0ml was added to 80ml suspension of methylene chlorides of 1N-phthloyl pyridoxamine pyridoxamine of examples of reference, dihydrochloride, and 4.0g of monohydrates, and it agitated at the room temperature overnight. Insoluble matter was ****(ed), the filtrate was added to chloroform-methanol (5:1) 400ml, and insoluble matter was ****(ed). It condensed under reduced pressure of a filtrate and N-phthloyl pyridoxamine 2.5g was obtained.

[0050] White solid-state $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ,400MHz) δ ppm:2.31 (3H, s), 4.66 (2H, br s) and 4.82 (2H, s), 5.05-5.13 (1H, br), 7.83 (4H, s) and 7.93 (1H, s), 8.73-8.82 (1H, br)

[0051] Example of reference 25-hydroxymethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine N-phthloyl pyridoxamine 2.5g 70ml solution of N,N-dimethylformamide is cooled at -10 degrees C, and it is sodium hydride (the oiliness of 0.37g was applied 60%). After agitating for 15 minutes, it was dropped having chloromethyl-methyl-ether 0.7 bet it for 30 minutes, and agitated for 30 more minutes. Water was added to the reaction mixture, ethyl acetate extracted, and the organic layer was dried with sulfuric anhydride magnesium after washing with saturation brine. The solvent was washed after reduced pressure distilling off, the residue was washed by diethylether, and 5-hydroxymethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 2.1g was obtained.

[0052] white solid-state $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$,400MHz) δ ppm:2.52 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, br), 3.54 (3H, s), 4.83 (2H, br s), 5.01 (2H, s) and 5.08 (2H, s), and 7.72- 7.88 (4H, m) and 8.32 (1H, s)

[0053] Triphenyl phosphine 50mg and 75mg of carbon tetrabromide were added to example of reference

35-bromomethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 5-hydroxymethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 50mg 10ml solution of methylene chlorides, and it agitated for 10 minutes at the room temperature. After carrying out vacuum concentration of the reaction mixture, preparative thin-layer chromatography (expansion solvent: chloroform / methanol =40/3) refined the residue, and

5-bromomethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 40mg was obtained.
[0054] colorless oil 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:2.54 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.01 (2H, s) and 5.14 (2H, s), 7.69-7.74 (2H, m), and 7.80- 7.83 (2H, m) and 8.29 (1H, s)

[0055] 5-bromomethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 120mg was added to example of reference 45-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-MECHIRU 4-phthalimide methylpyridine 1-benzyl piperazine 2ml, and it agitated for 30 minutes at the room temperature. The silica gel column chromatography (elution solvent: chloroform / methanol =10/1) refined the reaction mixture, and 5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 120mg was obtained.

[0056] Colorless oil 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:1.8-2.4 (8H, br),

2.53(3H,s),3.27(2H,s),3.56(3H,s),3.57(2H,s),5.05(2H,s),5.11(2H,s),7.15-7.35(5H,m),7.68-7.72(2H,m),7.78-7.82(2H,m),8.09(1H,s)

[0057] Triethylamine 0.5ml and 5-bromomethyl-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 150mg were added to the example of reference 55-(4-hydroxyphenyl aminomethyl)-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 4-aminophenol 200mg chloroform 5ml solution, and it agitated at the room temperature for 3 hours. After carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, the silica gel column chromatography (elution solvent: chloroform / methanol =10/1) refined the residue, and 5-(4-hydroxyphenyl aminomethyl)-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 110mg was obtained.

[0058] Colorless oil 1 H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:2.53 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.42 (2H, d, J= 8.8Hz) and 6.62 (2H, d, J= 8.8Hz), and 7.60- 7.65 (4H, m) and 8.21 (1H, s)

[0059] A hydrazine and 0.5ml of - hydrates were added to the example of reference 64-aminomethyl-5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-methylpyridine 5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine 110mg methanol 3ml solution, and it agitated at 60 degrees C for 2 hours. After carrying out vacuum concentration of the reaction mixture, the silica gel column chromatography (elution solvent: chloroform / methanol =20 / 1 - 5/1) refined the residue, and 4-aminomethyl-5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-methylpyridine 80mg was obtained.

[0060] colorless oil 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:2.3-2.7 (8H, br), 2.50 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.81 (2H, s) and 5.03 (2Hs), and 7.20- 7.35 (5H, m) and 8.07 (1H, s)

[0061] 58ml of 1 convention sodium hydroxides was added to 600ml (1:1) suspension of tetrahydrofuran-water of 7N-(tert-butoxycarbonyl) pyridoxamine pyridoxamine of examples of reference, dihydrochloride, and 6.8g of monohydrates, and the carbonic acid G tert-butyl 6.1g tetrahydrofuran 100ml solution was dropped slowly. After agitating at a room temperature for 3 hours, reduced pressure distilling off of the reaction solution was carried out up to about 1/3 amount, the citric-acid aqueous solution was added 10%, and acidity or alkalinity of a solution was made into the acescence. Subsequently, the sodium hydrogencarbonate was added, it was made alkalinity and ethyl acetate extracted. The saturation sodium-hydrogencarbonate aqueous solution washed the organic layer, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after desiccation with sulfuric anhydride magnesium. After ****(ing) the depositing crystal, it was washed by the hexane and N-(tert-butoxycarbonyl) pyridoxamine 5.5g was obtained.

[0062] white powder 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:1.4 (9H, s), 2.5 (3H, s), 4.2 (2H, d, J= 6.8Hz) and 4.7 (2H, s), and 5.6- 5.7 (1H, br), 7.7 (1H, s), and 9.4-9.6 (1H, br)

[0063] p-tosyl chloride 1.1g and triethylamine 3.4ml were added to example of reference 84-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-chloro methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine N-(tert-butoxycarbonyl) pyridoxamine 1.4g 50ml solution of methylene chlorides, and it agitated at the room temperature in an argon air current for 24 hours, and p-tosyl chloride 0.52g was added further and it agitated for three days at the room temperature. The saturation sodium-hydrogencarbonate aqueous solution was added to the reaction mixture, the organic layer was isolated preparatively, sequential washing was carried out with a saturation sodium-hydrogencarbonate aqueous solution and saturation brine, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after desiccation with sulfuric anhydride magnesium. The silica gel column chromatography (elution solvent: a methylene chloride / methanol =40/1) refined the residue, and 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-chloro methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine 0.7g was obtained.

[0064] White solid-state 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:1.5 (9H, s),

2.2(3H,s),2.5(3H,s),4.5(2H,d,J=6.5Hz),4.8(2H,s),5.3-5.4(1H,br),7.4(2H,d,J=8.4Hz),7.9(2H,d,J=8.4Hz),8.4(1H,s)

[0065] Morpholine 70mg and 81mg of sodium iodides were added to the example of reference 94-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-morpholino methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-chloro methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine 0.12g 2-butanone 30ml solution, and it agitated for 30 minutes at 50 degrees C. After the cold, cerite filtration was carried out, the sludge was removed, and the filtrate was condensed under reduced pressure. The silica gel column chromatography (elution solvent: a methylene chloride / methanol =20/1) refined the residue, and 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-morpholino methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine 0.12g was obtained.

[0066] White solid-state 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:1.4 (9H, s),

1.6(3H,s),2.3(3H,s),2.4-2.5(4H,m),3.5(2H,s),3.7-3.8(4H,m),4.4-4.5(2H,m),6.8-7.0(1H,br),7.4-7.5(2H,m),7.9-8.0(2H,m),8.3(1H,s)

[0067] 2.4ml of 2 convention potassium-hydroxide aqueous solutions was added to the example of reference 104-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-3-hydroxy-2-methyl-5-morpholino methylpyridine 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-5-morpholino methyl-2-methyl-3-p-tosyl OKISHIPI lysine 120mg ethanol 20ml solution, and it agitated for 25 minutes at the room temperature. After carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, a silica gel column chromatography (elution solvent: a methylene chloride / methanol =20/1) refines the residue, and it is 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-3-hydroxy-2-methyl-5-morpholino methylpyridine 77mg was obtained.

[0068] white solid-state 1 H-NMR(CDCI₃,400MHz) deltappm:1.4 (9H, s), 2.4-2.5 (4H, m), 2.5 (3H, s) and 3.5 (2H, s), and 3.7- 3.8 (4H, m), 4.2 (2H, d, J= 6.8Hz), 6.4-6.6 (1H, br), and 7.8 (1H, s) and 9.2 (1H, s)

[0069] example 14-aminomethyl-5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-hydroxy-2-methylpyridine and 4 — 2ml of hydrogen chloride-methanol solutions was added to the hydrochloride 4-aminomethyl-5-(4-benzyl piperazino methyl)-3-methoxy methoxy-2-methylpyridine 75mg methanol 2ml solution, and it agitated for 30 minutes at the room temperature. a reaction mixture — vacuum concentration — carrying out — 4-aminomethyl-5-(4-benzyl piperazino methyl)- 90mg of 3-hydroxy-2-methylpyridine and 4 hydrochlorides was obtained.

[0070] Thick tea color solid-state 1 H-NMR(CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:2.83 (3H, s), 3.5-4.1 (8H, br), 4.46 (2H, brs), 4.64 (2H, br s), 4.81 (2H, br s), 7.46 (3H, br s), 7.64 (2H, br s), 8.70 (1H, br s)

[0071] example 24-aminomethyl-3-hydroxy - 2-methyl-5-propylamino methylpyridine and 3 hydrochloride propylamine — using — the method of the example 4 of reference, the example 6 of reference, and an example 1 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-3-hydroxy -2-methyl-5-propylamino methylpyridine and 3 hydrochloride was compounded.

[0072] light — brown solid-state 1 H-NMR(CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:1.08 (3H, t, J= 7.4Hz) and 1.85- 1.96 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.18-3.25 (2H, m), and 4.47 (2H, s), 4.53 (2H, s) and 8.75 (1H, s)

[0073] example 34-aminomethyl-5-dipropyl aminomethyl - 3-hydroxy-2-methylpyridine and a 3 hydrochloride dipropyl amine — using — the method of the example 4 of reference, the example 6 of reference, and an example 1 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-5-dipropyl — aminomethyl-3-hydroxy-2-methylpyridine and 3 hydrochloride was compounded.

[0074] thick tea color solid-state 1 H-NMR(CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:1.02 (6H, t, J= 6.8Hz) and 1.85- 1.99 (4H, br), 2.82 (3H, s), 3.05-3.35 (4H, br), and 4.50 (2H, br s), 4.80 (2H, br s) and 8.82 (1H, br s)

[0075] example 44-aminomethyl-5-(N-benzyl methylamino methyl)-3- hydroxy-2-methylpyridine and 3 hydrochloride N-benzyl monomethylamine — using — the method of the example 4 of reference, the example 6 of reference, and an example 1 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-5-(N-benzyl methylamino methyl)-3-hydroxy-2-methylpyridine and 3 hydrochloride was compounded.

[0076] thick tea color solid-state 1 H-NMR(CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:2.79 (3H, s), 2.83 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.63 (2H, s) and 4.81 (2H, s), 7.45-7.52 (3H, m), and 7.71- 7.79 (2H, m) and 8.84 (1H, s)

[0077] example 54-aminomethyl-3-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl aminomethyl)-2-methylpyridine and 3 — hydrochloride 5-(4-hydroxyphenyl aminomethyl)-3-methoxy methoxy-2-methyl-4-phthalimide methylpyridine — using — the method of the example 6 of reference, and an example 1 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-3-hydroxy-5-(4-hydroxyphenyl aminomethyl)- 2-methylpyridine and 3 hydrochloride was compounded.

[0078] White solid-state 1 H-NMR(CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) deltappm:2.74 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.89 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.8Hz), 8.32 (1H, s)

[0079] example 6N-(4-aminomethyl-3-hydroxy-2-methylpyridine-5-ylmethyl)-2 - hydroxy phenylglycine, 3 hydrochloride 2-hydroxy phenylglycine, and a hydrochloride — using — the method of the example 5 of reference, the example 6 of reference, and an example 1 — applying correspondingly — N-(4-aminomethyl-3-hydroxy-2-methylpyridine-5-ylmethyl)- 2-hydroxy phenylglycine and 3 hydrochloride was compounded.

[0080] Light brown solid-state 1 H-NMR deltappm:2.77 (3H, s), (CDCI₃+CD₃OD, 400MHz) 4.41 (2H, s) 4.42 (1H, d, J= 14.1Hz), 4.53 (1H, d, J= 14.1Hz), 5.41 (1H, s), 6.97 (1H, t, J= 7.5Hz), 7.02 (1H, d, J= 7.5Hz), 7.33 (1H, t, J= 7.5Hz), 7.41 (1H, d, J= 7.5Hz), 8.46 (1H, s)

[0081] example 74-aminomethyl-3-hydroxy-2-methyl-5-morpholino methylpyridine and 3 — 10ml of hydrogen chloride-ethanol solutions was added to hydrochloride 4-tert-butoxycarbonyl aminomethyl-3-hydroxy-2-methyl-5-morpholino methylpyridine 77mg, and it agitated at the room temperature overnight. a solvent — reduced pressure distilling off — carrying out — 4-aminomethyl-3-hydroxy — 94mg of -2-methyl-5-morpholino methylpyridine and 3 hydrochlorides was obtained.

[0082] white solid-state 1 H-NMR(DMSO-d₆,400MHz) deltappm:2.6 (3H, s), 3.1-3.3 (4H, m), and 3.8- 4.0 (4H, m), 4.3 (2H, s), and 4.5 (2H, s) 8.3-8.4 (2H, m)

[0083] example 84-aminomethyl-3-hydroxy - 2-methyl-5-piperidino methylpyridine and a 3 hydrochloride piperidine — using — the method of the example 10 of reference from the example 9 of reference, and an example 5 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-3-hydroxy -2-methyl-5-piperidino methylpyridine and 3 hydrochloride was compounded.

[0084] colorless solid-state 1 H-NMR(CD₃OD, 400MHz) deltappm:1.6-1.85 (2H, m) and 1.9- 2.0 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.2-3.6 (2H, m), and 4.47 (2H, s), 4.57 (2H, s) and 8.45 (1H, s)

[0085] example 94-aminomethyl-3-hydroxy-5-(1-imidazolyl methyl)- 2-methylpyridine and a 3 hydrochloride imidazole — using — the method of the example 10 of reference from the example 9 of reference, and an example 5 — applying correspondingly — 4-aminomethyl-3-hydroxy-5-(1-imidazolyl methyl)- 2-methylpyridine and 3 hydrochloride was

compounded.

[0086] white solid-state $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ,400MHz) δ ppm:2.6 (3H, s), and 4.2 (2H, s), 5.8 (2H, s), 7.7 (1H, s), 7.9 (1H, s) and 8.1 (1H, s) 8.4– 8.7 (3H, br) and 9.5 (1H, s)

[0087] It dissolved in the 0.5M sodium phosphate buffer solution (pH7.4) so that a trial compound might be set to 10mg [ml] / , 200mM, 0.2, or 2mM(s) in an example 10 Maillard-reaction inhibition activity trial lysozyme and a fructose list, respectively, and the incubation was carried out for one week at 37 degrees C.

[0088] SDS-PAGE separates an incubation sample and it is Coomassie. Brilliant Blue The yield of a dimer [as opposed to / as opposed to / at R-250 / after dyeing / total protein with a densitometer] was measured.

[0089] The inhibition activity of the yield blank test compound of the dimer under the trial compound existence over the yield of the dimer under trial compound nonexistence was searched for.

[0090]

[A table 1]

化合物	阻害活性 (%)	
	薬物濃度 0.2 mM	薬物濃度 2 mM
実施例 1	—	46.5
実施例 2	19.3	82.2
実施例 4	—	88.4
実施例 5	74.0	58.0
実施例 6	55.9	92.9
アミノグリセリン	2.9	17.2

[0091] Example 1 of a formula Tablet Chief remedy 100mg Corn starch 50mg Lactose 70mg Hydroxypropylcellulose 7mg Magnesium stearate 3mg (a total of 230mg)

[0092] Example 2 of a formula Fine grain agent Chief remedy 100mg Mannite 190mg Corn starch 100mg Hydroxypropylcellulose 10mg (a total of 400mg)

[0093] Example 3 of a formula Capsule Chief remedy 100mg Lactose 18mg Crystalline cellulose 35mg Corn starch 25mg Magnesium stearate 2mg (a total of 180mg)

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10-158244

(43) 公開日 平成10年(1998)6月16日

(51) Int. Cl.[°]

識別記号

F I

C 0 7 D 213/65

C 0 7 D 213/65

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/44

C 0 7 D 401/06

2 3 3

C 0 7 D 401/06

2 3 3

審査請求 未請求 請求項の数 2

書面

(全 10 頁)

(21) 出願番号

特願平 8-355539

(22) 出願日

平成8年(1996)12月2日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 伊與部 亮

長野県南安曇郡穂高町大字穂高5049-6

MED10ホタカ A101

(72) 発明者 平田 一満

長野県南安曇郡豊科町大字豊科2180-4

フォールブルしらがね 206

(72) 発明者 矢崎 敏和

長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-95

最終頁に続く

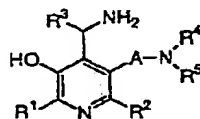
(54) 【発明の名称】 5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体およびそれらを含むイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 メイラード反応阻害作用を有する新規な5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体を提供する。

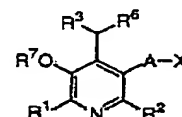
【解決手段】

【化1】



(Aはアルキレン基、R¹~R³はH又はアルキル基、R⁴は置換可アリール基、置換可アルキル基、R⁵はH又はアルキル基、また、R⁴とR⁵は一緒になって、結合部位の窒素原子の他に環内に複素原子を含んでもよい置換可環状アミノ基でもよい)の化合物及び塩。例えば

【化2】



(R⁴は保護基を有するアミノ基、R⁵は水酸基の保護基)の化合物と、

【化3】

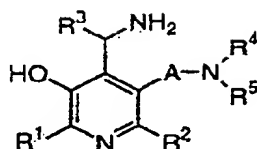


の化合物とを反応させた後、保護基を除去して製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

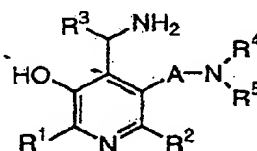
【化1】



(式中のAは低級アルキレン基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 はアリール基、ヒドロキシアリール基、低級アルコキシアリール基、置換基としてカルボキシル基、アリール基、ヒドロキシアリール基および低級アルコキシアリール基から選択される基を1つ乃至2つ有していてもよい低級アルキル基であり、 R^5 は水素原子または低級アルキル基であり、また、 R^4 と R^5 は一緒になって、結合部位の窒素原子の他に環内に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、置換基として低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基を有していてもよい5～6員環の脂肪族または芳香族環状アミノ基を形成していてもよい。但し、Aがメチレン基またはトリメチレン基であり、かつ、 R^2 および R^3 が同時に水素原子である場合、 R^1 、 R^4 および R^5 は同時にメチル基ではない。)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩。

【請求項2】一般式

【化2】



(式中のAは低級アルキレン基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 はアリール基、ヒドロキシアリール基、低級アルコキシアリール基、置換基としてカルボキシル基、アリール基、ヒドロキシアリール基および低級アルコキシアリール基から選択される基を1つ乃至2つ有していてもよい低級アルキル基であり、 R^5 は水素原子または低級アルキル基であり、また、 R^4 と R^5 は一緒になって、結合部位の窒素原子の他に環内に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、置換基として低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基を有していてもよい5～6員環の脂肪族または芳香族環状アミノ基を形成していてもよい)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

【発明の詳細な説明】

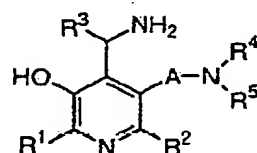
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品として有用な5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明はメイラード反応阻害活性を有しており、メイラード反応に関連する疾患の予防および治療剤として、また、化粧品および食品の添加物として有用な、一般式

【0003】

【化3】



(I)

【0004】(式中のAは低級アルキレン基であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 R^4 はアリール基、ヒドロキシアリール基、低級アルコキシアリール基、置換基としてカルボキシル基、アリール基、ヒドロキシアリール基および低級アルコキシアリール基から選択される基を1つ乃至2つ有していてもよい低級アルキル基であり、 R^5 は水素原子または低級アルキル基であり、また、 R^4 と R^5 は一緒になって、結合部位の窒素原子の他に環内に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、置換基として低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基を有していてもよい5～6員環の脂肪族または芳香族環状アミノ基を形成していてもよい)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩、およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関するものである。

【0005】

【従来の技術】食品化学の分野では、食品中でグルコース等の還元糖がアミン化合物と反応し、褐色色素が生成することが観察されている。一方、近年、生体内においても同様の反応が生起していることが確認され、糖尿病性合併症や動脈硬化症などの疾患の発症要因の一つとして強く関与していると考えられて注目を浴びている。

【0006】上記の反応はメイラード反応と呼ばれており、生体内のメイラード反応は、グルコース、フルクトースおよびペントース等の還元糖、それらのリン酸エステルあるいはアスコルビン酸等のカルボニル化合物が生体内蛋白質の遊離アミノ基と非酵素的に反応してシッフ塩基が形成され、これが化学転移によりアマドリ転移生成物に変換される前記段階と、続く酸化、脱水、重合、開裂等の反応により、蛋白が分子間および分子内架橋形成を伴い変性し、褐色を呈し難溶性でプロテアーゼによる分解が困難である後期反応生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)が形成される。

anced Glycation End Products) に至る後期段階からなる一連の反応により進行する。

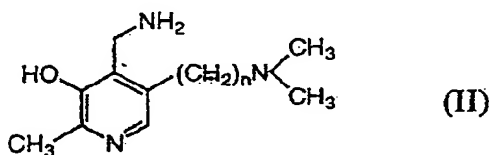
【0007】当該メイラード反応の過程で生成するAGEおよびその前駆生成物の生成量は、糖と蛋白の濃度および反応時間に相関して増加する。従って、糖尿病のような高血糖状態の持続、糖に暴露される期間が長い加齢により、または蛋白質の半減期が長い組織にある生体内の蛋白質、クリアランスが低下するような腎臓疾患の患者等の血液や組織中の蛋白質ではメイラード反応を受けやすいことが知られている。

【0008】これらのことより、メイラード反応を受ける生体内の蛋白質としては、例えば眼球レンズクリスタリン、血清アルブミン、皮膚や血管壁等の結合組織のコラーゲンやエラスチン、神経ミエリン蛋白質、ヘモグロビン、腎臓の糸球体基底膜等の多くの蛋白質があり、メイラード反応は、これらの蛋白の変性、異常または機能低下により引き起こされる網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障等の糖尿病性合併症や動脈硬化症あるいは老化に起因する疾患の発症原因の一つと考えられている。そのため、これらの疾患の予防および治療に向けて、メイラード反応を阻害する新規な化合物を見出すべく開発研究が試みられている。

【0009】また、本発明の前記一般式(I)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体のうち、一般式

【0010】

【化4】



【0011】(式中のnは1または3である)で表される化合物が知られているが、これらの化合物がメイラード反応を阻害することは何ら開示されていない(J. Am. Chem. Soc., 107巻, 4093~4094ページ(1985年)、J. Org. Chem., 57巻, 6324~6327ページ(1992年))。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来のメイラード反応阻害作用を有する化合物とは化学構造的に異なる化合物を提供することである。

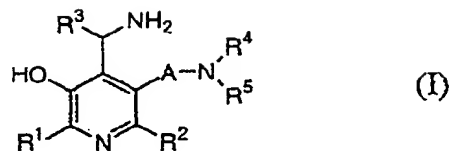
【0013】

【発明の実施の形態】本発明者らは、メイラード反応阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、本発明の5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体が優れたメイラード反応阻害活性を有するという知見を得、本発明を成すに至った。

【0014】本発明は、一般式

【0015】

【化5】



【0016】(式中のAは低級アルキレン基であり、R¹、R²およびR³は同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または低級アルキル基であり、R⁴はアリール基、ヒドロキシアリール基、低級アルコキシアリール基、置換基としてカルボキシ基、アリール基、ヒドロキシアリール基および低級アルコキシアリール基から選択される基を1つ乃至2つ有していてもよい低級アルキル基であり、R⁵は水素原子または低級アルキル基であり、また、R⁴とR⁵は一緒になって、結合部位の窒素原子の他に環内に窒素原子、酸素原子を含んでもよく、置換基として低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基を有していてもよい5~6員環の脂肪族または芳香族環状アミノ基を形成していてもよい)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩、およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関するものである。

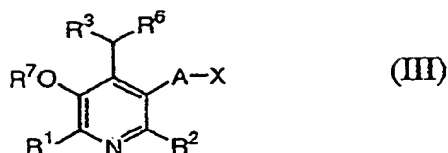
【0017】ここで、本発明において、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、アリール基とはフェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいい、アルアルキル基とは前記アリール基を有する前記低級アルキル基をいう。結合部位の窒素原子の他に環内に窒素原子、酸素原子を含んでもよい5~6員環の脂肪族または芳香族環状アミノ基とは1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、1-イミダゾリル基等の環状アミノ基をいう。

【0018】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は以下のようにして製造することができる。

【0019】例えば、一般式

【0020】

【化6】



【0021】(式中のR⁶は保護基を有するアミノ基であり、R⁷は水酸基の保護基であり、Xはハロゲン原子であり、A、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味をもつ)で表されるハロゲン化物と、一般式

【0022】

【化7】

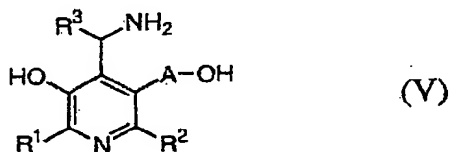


【0023】(式中のR⁴およびR⁵は前記と同じ意味をもつ)で表されるアミン化合物を反応させた後、保護基を除去することにより製造することができる。

【0024】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)で表される化合物は、一般式

【0025】

【化8】



【0026】(式中のA、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味をもつ)で表されるピリドキサミン誘導体のアミノ基およびフェノール性水酸基を保護した後、アルコール性水酸基を常法によりハロゲン化することにより製造することができる。

【0027】本発明の前記製造方法において、出発原料として用いられる前記一般式(V)で表される化合物は市販の試薬を購入するか、文献記載の方法、それらと類似の方法、それらの組み合わせおよび慣用の合成手段を用いることにより製造することができる(J. Am. Chem. Soc., 61巻, 1245~1247ページ(1939年)、J. Am. Chem. Soc., 66巻, 2088~2092ページ(1944年)、J. Org. Chem., 27巻, 2705~2706ページ(1962年))。

【0028】本発明の前記一般式(I)で表される5-アミノアルキル-4-アミノメチル-3-ヒドロキシピリジン誘導体は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、

シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、ピペリジン、モルホリン、リジン等の有機アミンとの塩を挙げることができる。

【0029】本発明の前記一般式(I)で表される化合物としては、水、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0030】本発明の前記一般式(I)で表される化合物の置換基の種類によっては1個以上の不斉炭素原子を有し、各不斉炭素においてR配置およびS配置の2つの光学異性が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0031】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、R⁷は水素原子である化合物が好ましい。

【0032】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、リゾチームとフルクトースを用いたin vitroのメイラード反応阻害活性試験において、メイラード反応阻害活性を有する物質として知られているアミノグアニジンの活性と比較してリゾチームの二量化において、それ以上の非常に優れた阻害活性を示した。

【0033】このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、優れたメイラード反応阻害活性を有するものであり、メイラード反応が関与する疾患の予防および治療剤の医薬品等として有用な化合物である。

【0034】本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、優れたメイラード反応阻害活性を有しており、メイラード反応が関与している疾患に対して有効である。このような疾患としては、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障、網膜症、凝固障害症、糖尿病性骨減少症等の糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、老人性白内障、骨関節症、関節周囲硬直症、関節硬化症、老人性骨粗鬆症等の老化によって引き起こされると考えられている疾患等を挙げることができ、当該疾患の予防および治療剤として非常に有用である。また、周知の通り、蛋白質やアミノ酸を含有する化粧品、食品においてもメイラード反応が進行し、蛋白質やアミノ酸の劣化が起るため、化粧品や食品においても当該メイラード反応を阻害する化合物として有用である。

【0035】本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品製剤、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、注射剤、外用剤、点眼剤等の製剤として経口的または非経口的に投与される。これらの医薬品製剤は一般の調剤において行われる

製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

【0036】上記医薬品製剤のうち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等においては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等は通常使用されるものを使用することができ、賦形剤としては、例えば糖若しくは糖アルコールであるD-マンニトール、乳糖、白糖、澱粉若しくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、シクロデキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等、セルロース若しくはセルロース誘導体である結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等およびアルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、カンテン、マクロゴール、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、無機系賦形剤としては、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を使用することができるが、これらは賦形剤として限定されるものではなく崩壊剤または結合剤として使用することもできる。

【0037】崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、トラガント、澱粉若しくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができるが、これらは崩壊剤として限定されるものではなく賦形剤として使用することもできる。

【0038】結合剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、澱粉若しくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができる。

【0039】滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、セタノール、ステアリン酸ポリオキシシル40、ロイシン、ラブリワックス、ラウリル硫酸ナトリウム、パラフィン、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステルおよび脂肪酸エステル等を使用することができるが、これらは滑沢剤として限定されるものではなく賦形剤として使用することもできる。

【0040】錠剤については、乳糖、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のフィルムで皮膜してもよい。

【0041】液剤については、希釈剤としては、例えば、精製水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖等を使用することができる。また、希釈剤の他に、所望に応じ、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤等を添加してもよい。

【0042】注射剤については、希釈剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、植物油等を使用することができる。また、希釈剤の他に所望に応じ緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

【0043】点眼剤としては、所望に応じ、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、保存剤、酸化防止剤、粘稠剤、防腐剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

【0044】坐剤の担体としては、脂質、ロウ、半固形または液状のポリオール、天然油または硬化油等を使用することができる。また、他に分散剤、分散補助剤、吸収促進剤等を添加してもよい。

【0045】その投与量は対象となる患者の年齢、性別、体重、症状の度合いにより適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人で1日当たり0.1~100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

【0046】本発明の前記一般式(I)で表される化合物を点眼剤として使用する場合、0.05W/V%~5W/V%の範囲で配合して常法により調製することができるが、その投与回数は患者の症状の度合い等により適宜決定される。

【0047】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物を外用剤または化粧品として使用する場合、製剤全体に対して本発明の化合物の含有量が0.05~10重量分となるように配合し、通常用いられる外用基剤または化粧品基剤を用いて常法により調製することにより製造することができる。さらに、本発明の化合物は通常の方法により食品添加物として使用することもできる。

【0048】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0049】参考例1

N-フタロイルピリドキサミン
ピリドキサミン・二塩酸塩・一水和物4.0gの塩化メチレン80ml懸濁液にカルボエトキシフタル酸イミド3.5gおよびトリエチルアミン6.0mlを加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液をクロロホル

ム-メタノール(5:1)400mlに加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮し、N-フタロイルピリドキサミン2.5gを得た。

【0050】白色固体

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm: 2.31(3H, s), 4.66(2H, br s), 4.82(2H, s), 5.05-5.13(1H, br), 7.83(4H, s), 7.93(1H, s), 8.73-8.82(1H, br)

【0051】参考例2

5-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン
N-フタロイルピリドキサミン2.5gのN,N-ジメチルホルムアミド70ml溶液を-10℃に冷却し、水素化ナトリウム(60%油性0.37gを加えた。15分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル0.7mlを30分間かけて滴下し、さらに30分間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をジエチルエーテルで洗浄し、5-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン2.1gを得た。

【0052】白色固体

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 2.52(3H, s), 3.29-3.36(1H, br), 3.54(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.01(2H, s), 5.08(2H, s), 7.72-7.88(4H, m), 8.32(1H, s)

【0053】参考例3

5-ブロモメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン
5-ヒドロキシメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン50mgの塩化メチレン10ml溶液に、トリフェニルホスフィン50mgおよび四臭化炭素75mgを加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=40/3)にて精製し、5-ブロモメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン40mgを得た。

【0054】無色オイル

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 2.54(3H, s), 3.57(3H, s), 4.75(2H, s), 5.01(2H, s), 5.14(2H, s), 7.69-7.74(2H, m), 7.80-7.83(2H, m), 8.29(1H, s)

【0055】参考例4

5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシ

メトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン

1-ベンジルピペラジン2mlに5-ブロモメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン120mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン120mgを得た。

【0056】無色オイル

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 1.8-2.4(8H, br), 2.53(3H, s), 3.27(2H, s), 3.56(3H, s), 3.57(2H, s), 5.05(2H, s), 5.11(2H, s), 7.15-7.35(5H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.78-7.82(2H, m), 8.09(1H, s)

【0057】参考例5

5-(4-ヒドロキシフェニルアミノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン
4-アミノフェノール200mgのクロロホルム5ml溶液に、トリエチルアミン0.5mlおよび5-ブロモメチル-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン150mgを加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、5-(4-ヒドロキシフェニルアミノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン110mgを得た。

【0058】無色オイル

¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 2.53(3H, s), 3.57(3H, s), 4.28(2H, s), 4.50(2H, s), 5.11(2H, s), 6.42(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.60-7.65(4H, m), 8.21(1H, s)

【0059】参考例6

4-アミノメチル-5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチルピリジン
5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジン110mgのメタノール3ml溶液に、ヒドラジン・水合物0.5mlを加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=20/1~5/1)にて精製し、4-アミノメ

11

チル-5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチルピリジン80mgを得た。

【0060】無色オイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 2.3-2.7 (8H, br), 2.50 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.03 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 8.07 (1H, s)

【0061】参考例7

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピリドキサミンピリドキサミン・二塩酸塩・一水和物6.8gのテトラヒドロフラン-水(1:1)600ml懸濁液に1規定水酸化ナトリウム58mlを加え、炭酸ジ-tert-ブチル6.1gのテトラヒドロフラン100ml溶液をゆっくり滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応溶液を約1/3量まで減圧留去し、溶液の液性を10%クエン酸水溶液を加えて弱酸性とした。次いで炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をろ取した後、ヘキサンで洗浄し、N-(tert-ブトキシカルボニル)ピリドキサミン5.5gを得た。

【0062】白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1.4 (9H, s), 2.5 (3H, s), 4.2 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.7 (2H, s), 5.6-5.7 (1H, br), 7.7 (1H, s), 9.4-9.6 (1H, br)

【0063】参考例8

4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピリドキサミン1.4gの塩化メチレン50ml溶液にp-トルエンスルホンニルクロリド1.1gおよびトリエチルアミン3.4mlを加え、アルゴン気流中室温で24時間攪拌し、更にp-トルエンスルホンニルクロリド0.52gを加えて室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=40/1)にて精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン0.7gを得た。

【0064】白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 50

12

1. 5 (9H, s), 2. 2 (3H, s), 2. 5 (3H, s), 4. 5 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4. 8 (2H, s), 5. 3-5. 4 (1H, br), 7. 4 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 9 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 4 (1H, s)

【0065】参考例9

4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-モルホリノメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン

- 10 4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン0.12gの2-ブタノン30ml溶液にモルホリン70mgおよびヨウ化ナトリウム81mgを加え、50℃で30分間攪拌した。冷後、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1)にて精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-モルホリノメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン0.12gを得た。

【0066】白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1. 4 (9H, s), 1. 6 (3H, s), 2. 3 (3H, s), 2. 4-2. 5 (4H, m), 3. 5 (2H, s), 3. 7-3. 8 (4H, m), 4. 4-4. 5 (2H, m), 6. 8-7. 0 (1H, br), 7. 4-7. 5 (2H, m), 7. 9-8. 0 (2H, m), 8. 3 (1H, s)

【0067】参考例10

- 30 4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-モルホリノメチルピリジン

4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-モルホリノメチル-2-メチル-3-p-トルエンスルホンニルオキシピリジン120mgのエタノール20ml溶液に2規定水酸化カリウム水溶液2.4mlを加え、室温で25分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1)にて精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-モルホリノメチルピリジン77mgを得た。

【0068】白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 1. 4 (9H, s), 2. 4-2. 5 (4H, m), 2. 5 (3H, s), 3. 5 (2H, s), 3. 7-3. 8 (4H, m), 4. 2 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6. 4-6. 6 (1H, br), 7. 8 (1H, s), 9. 2 (1H, s)

【0069】実施例1

4-アミノメチル-5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・四塩酸塩
4-アミノメチル-5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチルピリジン75 mgのメタノール2ml溶液に、塩化水素-メタノール溶液2mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、4-アミノメチル-5-(4-ベンジルピペラジノメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・四塩酸塩90mgを得た。

【0070】濃茶色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 2.83 (3H, s), 3.5-4.1 (8H, br), 4.46 (2H, brs), 4.64 (2H, brs), 4.81 (2H, brs), 7.46 (3H, brs), 7.64 (2H, brs), 8.70 (1H, brs)

【0071】実施例2

4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-プロピルアミノメチルピリジン・三塩酸塩
プロピルアミンを用い、参考例4、参考例6および実施例1の方法に準じて、4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-プロピルアミノメチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

【0072】淡茶色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.18-3.25 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.53 (2H, s), 8.75 (1H, s)

【0073】実施例3

4-アミノメチル-5-ジプロピルアミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・三塩酸塩
ジプロピルアミンを用い、参考例4、参考例6および実施例1の方法に準じて、4-アミノメチル-5-ジプロピルアミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

【0074】濃茶色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 1.02 (6H, t, J=6.8Hz), 1.85-1.99 (4H, br), 2.82 (3H, s), 3.05-3.35 (4H, br), 4.50 (2H, brs), 4.80 (2H, brs), 8.82 (1H, brs)

【0075】実施例4

4-アミノメチル-5-(N-ベンジルメチルアミノメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・三塩酸塩
N-ベンジルメチルアミンを用い、参考例4、参考例6および実施例1の方法に準じて、4-アミノメチル-5-

(N-ベンジルメチルアミノメチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

【0076】濃茶色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 2.79 (3H, s), 2.83 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.45-7.52 (3H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.84 (1H, s)

10 【0077】実施例5

4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニルアミノメチル)-2-メチルピリジン・三塩酸塩

5-(4-ヒドロキシフェニルアミノメチル)-3-メトキシメトキシ-2-メチル-4-フタルイミドメチルピリジンをうい、参考例6および実施例1の方法に準じて、4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニルアミノメチル)-2-メチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

20 【0078】白色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 2.74 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s)

【0079】実施例6

N-(4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-5-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニルグリシン・三塩酸塩

30 2-ヒドロキシフェニルグリシン・塩酸塩を用い、参考例5、参考例6および実施例1の方法に準じて、N-(4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン-5-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニルグリシン・三塩酸塩を合成した。

【0080】淡茶色固体

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 2.77 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.42 (1H, d, J=14.1Hz), 4.53 (1H, d, J=14.1Hz), 5.41 (1H, s), 6.97 (1H, t, J=7.5Hz), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.3 (1H, t, J=7.5Hz), 7.41 (1H, d, J=7.5Hz), 8.46 (1H, s)

【0081】実施例7

4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-モルホリノメチルピリジン・三塩酸塩

4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-モルホリノメチルピリジン77mgに塩化水素-エタノール溶液10mlを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、4-アミノメ

チル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-モルホリノメチルピリジン・三塩酸塩94mgを得た。

【0082】白色固体

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm: 2.6 (3H, s), 3.1-3.3 (4H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 4.3 (2H, s), 4.5 (2H, s), 8.3-8.4 (2H, m)

【0083】実施例8

4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピペリジノメチルピリジン・三塩酸塩
ピペリジンを用い、参考例9から参考例10および実施例5の方法に準じて、4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピペリジノメチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

【0084】無色固体

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ ppm: 1.6-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.2-3.6 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.57 (2H, s), 8.45 (1H, s)

【0085】実施例9

4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリルメチル)-2-メチルピリジン・三塩酸塩
イミダゾールを用い、参考例9から参考例10および実*

*実施例5の方法に準じて、4-アミノメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-イミダゾリルメチル)-2-メチルピリジン・三塩酸塩を合成した。

【0086】白色固体

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm: 2.6 (3H, s), 4.2 (2H, s), 5.8 (2H, s), 7.7 (1H, s), 7.9 (1H, s), 8.1 (1H, s), 8.4-8.7 (3H, br), 9.5 (1H, s)

10 【0087】実施例10

メイラード反応阻害活性試験

リゾチーム、フルクトース並びに試験化合物をそれぞれ10mg/ml、200mM、0.2または2mMになるよう0.5Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)に溶解し、37℃で1週間インキュベーションした。

【0088】インキュベーションサンプルをSDS-PAGEによって分離し、Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンストメーターにて全蛋白に対する二量体の生成率を測定した。

【0089】試験化合物非存在下の二量体の生成率に対する試験化合物存在下の二量体の生成率から試験化合物の阻害活性を求めた。

【0090】

【表1】

化合物	阻害活性(%)	
	薬物濃度0.2mM	薬物濃度2mM
実施例1	—	46.5
実施例2	19.3	82.2
実施例4	—	88.4
実施例5	74.0	58.0
実施例6	55.9	92.9
アミダゾール	2.9	17.2

【0091】処方例1

錠剤

主薬	100mg
トウモロコシデンプン	50mg
乳糖	70mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
(合計230mg)	

【0092】処方例2

細粒剤

主薬	100mg
マンニット	190mg
トウモロコシデンプン	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg

(合計 400mg)

【0093】処方例3

カプセル剤

主薬	100mg
乳糖	18mg
結晶セルロース	35mg
トウモロコシデンプン	25mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
(合計 180mg)	

フロントページの続き

(72)発明者 藤倉 秀紀
長野県松本市大字島内5000-3 サンライ
フ大飼A202

(72)発明者 河西 潔
長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッ
セイ第三青友寮
(72)発明者 佐藤 文康
長野県松本市筑摩2-12-3